



Implante de monitor de eventos (Looper implantável)

Preparado com exclusividade para submissão ao Rol da ANS 2019

Revisão Sistemática

Versão final
02 de Maio 2019

Desenvolvido por:

Rosa Camila Lucchetta, BPharm, MSc, PhD (cdd)
Consultor científico, MAPESolutions
E-mail: rosa.lucchetta@mapesolutions.com

Lucas Miyake Okumura, BPharm, BCPS
Consultor científico, MAPESolutions
E-mail: lucas.okumura@mapesolutions.com

Mariana Rosim, MSc, PhD
Consultor científico, MAPESolutions
E-mail: mariana.rosim@mapesolutions.com

Bruno Salgado Riveros, MSc, PhD
Scientific Chief Office, MAPESolutions
E-mail: bruno.riveros@mapesolutions.com

Marcelo Eidi Nita, MD, MSc, PhD
CEO, MAPESolutions
E-mail: marcelo.nita@mapesolutions.com

Endossado por:

Departamento de estimulação cardíaca artificial (DECA) da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV)
Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC)

Declaração de conflito de interesse dos autores

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

MAPESolutions – Dossiê de valor
Av. Fagundes Filho, 191
Edifício Dallas - Conjunto 58
04304-010 São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	7
1. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	9
1.1. Revisão sistemática no parecer técnico-científico	9
1.2. Estratégia de busca	9
1.3. Seleção dos estudos e extração de dados	10
1.4. Método de análise dos dados	14
1.5. Qualidade dos estudos	14
1.6. Resultados	15
1.7. Análise crítica dos achados	17
1.8. Avaliação da qualidade da evidência	18
1.9. Looper implantável para detecção de fibrilação atrial em outras agências de ATS	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Processo de seleção de revisões sistemáticas para atualização (overview).....	11
Figura 2. Processo de seleção de estudos primários (atualização).....	12
Tabela 3. Qualidade das revisões sistemáticas incluídas.	14
Tabela 4. Qualidade do ensaio clínico randomizado.	14
Figura 5. Forest plot para detecção de fibrilação atrial por looper implantável.	15
Figura 6. Análise de viés de publicação ($p = 0,8078$).	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia de busca PubMed da overview e atualização das revisões sistemáticas.	10
Tabela 2. Caracterização das revisões sistemáticas incluídas.....	13
Tabela 3. Caracterização dos estudos primários incluídos.	13
Tabela 4. Detecção de fibrilação atrial por controles históricos identificados em metanálise conduzida por Sposato et al.....	16
Tabela 5. Sumário dos resultados dos estudos primários para tempo de detecção de fibrilação atrial pós-AVC.....	16
Tabela 6. Avaliação da qualidade da evidência para desfecho detecção de fibrilação atrial.	18
Tabela 7. Pesquisa por recomendações de agências de ATS.....	19
Tabela 8. Recomendações de agências de ATS identificadas.	19

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

Sigla/Abreviatura	Significado
ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
AVC	Acidente vascular cerebral
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
FA	Fibrilação atrial
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
SBU	<i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>

RESUMO EXECUTIVO

Título
Looper implantável para pacientes pós acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório com suspeita de fibrilação atrial (FA).
Motivo da solicitação
Ampliação de diretrizes de utilização de Looper implantável, abrangendo população pós-AVC ou ataque isquêmico transitório com causa indeterminada e suspeita de FA.
Especialidade envolvida
Cardiologia.
Descrição da Tecnologia
O Looper implantável, também chamado monitor cardíaco implantável, é uma tecnologia totalmente implantável no tecido subcutâneo que atua como um dispositivo monitor eletrocardiográfico. O Looper implantável grava os dados cardíacos diariamente e, portanto, registra minuciosamente todas as alterações. Em pacientes pós-AVC criptogênico ou ataque isquêmico transitório, esses dados serão utilizados pelos especialistas para definir o diagnóstico de FA, por exemplo.
Justificativa
Looper implantável é de cobertura obrigatória pelo sistema de saúde suplementar (SSS) para pacientes com síncope inexplicada. No entanto, a pacientes pós AVC ataque isquêmico transitório sem causa determinada com suspeita de FA não há cobertura. Atualmente, esse paciente dispõe de modalidades de uso hospitalar/ ambulatorial como ecocardiograma e Holter 24h, que, no entanto, não apresentam a efetividade que é reportada para Looper implantável considerando detecção, tempo para detecção e acurácia. Pacientes com FA não detectados e por consequência sem terapia adequada estão sujeitos a recorrência de AVC, que além de onerar o sistema de saúde é prejudicial para qualidade e expectativa de vida do paciente.
População-alvo
Pacientes pós-AVC ou ataque isquêmico transitório com causa indeterminada e suspeita de FA.
Descrição da evidência científica clínica
Evidência sugere benefício de Looper implantável comparado ao cuidado padrão (HR 8,8 – IC95% 3,5; 22,2) na detecção de fibrilação atrial em pacientes pós-AVC criptogênico ou ataque isquêmico transitório. Metanálise de proporções conduzida pelos autores do presente dossiê identificou detecção de 23% de FA (acurácia de 98,1%) em pacientes cuja avaliação foi negativa em outras modalidades de avaliação de uso hospitalar e ambulatorial.
Qualidade da evidência
Revisões sistemáticas identificadas na literatura apresentaram ‘algumas preocupações’ devido à limitação de estudos publicados em inglês. Ensaio clínico randomizado apresentou qualidade ‘alta’. Estudos não comparativos incluídos não tiveram a qualidade avaliada, tendo em vista a natureza não comparativa. Entretanto, é importante destacar que estudos não comparativos no presente contexto de análise estão alinhados com a prática, já que reserva-se a aplicação de Looper implantável a pacientes que não tiveram detecção de FA em modalidades anteriores, o que dificulta a realização de estudos comparativos.
Descrição das avaliações econômicas
Análise de custo-efetividade: O uso de Looper implantável para detecção de FA em pacientes pós-AVC criptogênico ou ataque isquêmico transitório resulta em benefício clínico aos pacientes, com diminuição de novos AVCs e aumento de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), em comparação ao cuidado padrão. Relação de custo-efetividade incremental foi de R\$ 10.650/ QALY e R\$ 10.074/ AVC evitado. Considerando que o custo de manejo de um episódio de AVC pode ser da ordem de R\$ 28.000, sugere-se que a incorporação de Looper implantável contribuirá para o uso mais eficiente dos recursos no SSS.
Análise de impacto orçamentário: Para aproximadamente 5.000 casos novos/ ano de pacientes pós-AVC criptogênico ou ataque isquêmico transitório com causa indeterminada e suspeita de FA, nota-se um incremento da ordem de R\$ 4 milhões no primeiro ano de análise quando custos totais são

considerados. No entanto, quando as incertezas são consideradas, é possível que haja economia para o sistema de saúde com probabilidade de 36% para primeiro ano. Além disso, o incremento real por beneficiário ANS é da ordem de R\$ 0,01/ mês para subsidiar essa tecnologia para população ampliada em relação ao atualmente coberto pela SSS. Importante destacar que os resultados obtidos na análise de impacto orçamentário não devem ser considerados de maneira isolada, já que os benefícios de Looper implantável são capturados em um horizonte lifetime pela característica crônica da condição, enquanto na análise de impacto oramentário consider-ase apenas os 5 primeiros anos pós-incorporação.

Recomendação

Favorável.

1. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Esta seção se dedica ao preenchimento do Bloco VI do Formrol, onde são explicitados o acrônimo PICOS e o PTC é anexado.

1.1. Revisão sistemática no parecer técnico-científico

Esta revisão sistemática adere às diretrizes do Ministério da Saúde para condução de revisão sistemática e ao PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Foi desenvolvida uma revisão sistemática com metanálise direta, para responder à seguinte pergunta clínica:

Qual a efetividade e segurança de looper implantável para detecção de fibrilação atrial em pacientes pós-acidente vascular cerebral inexplicável?

De forma específica e clara, a revisão sistemática contou com o seguinte acrônimo PICOS:

- a. População: pacientes pós-acidente vascular cerebral criptogênico ou ataque isquêmico transitório com causa indeterminada e suspeita de fibrilação atrial
- b. Intervenção: Looper Implantável Cardíaco
- c. Comparadores: Sem restrição
- d. Desfechos (outcomes): detecção de fibrilação atrial, tempo para detecção e eventos adversos
- e. Tipos de estudo (study type): revisões sistemáticas com ou sem metanálises, ensaios clínicos controlados randomizados, coortes comparativas e não comparativas.

A presente revisão sistemática se pautou em estudos conduzidos por Afzal et al. ¹, Burkowitz et al. ² e Sposato et al. ³ portanto faz uso de metodologia semelhante à descrita pelos autores e possui o intuito de atualizá-las, em especial em relação às metanálises, ao incluir artigos publicados entre 01/01/2014 até 20/04/2019 (buscas de Afzal et al., Burkowitz et al. ² e Sposato et al. ³ foram restritas a artigos publicados até 2014).

Foram excluídos estudos que mais da metade da população não correspondia à população do presente PICOS (p. ex. pacientes com síncope e AVC inexplicável).

1.2. Estratégia de busca

Nesta atualização de revisão sistemática, foi realizada busca em PubMed e Scopus. Na Tabela a seguir se encontra a estratégia de busca realizada em PubMed (busca Scopus obedeceu mesmo racional com as devidas adaptações necessárias), onde foram utilizados combinações e variações de termos indexados.

Tabela 1. Estratégia de busca PubMed da overview e atualização das revisões sistemáticas.

População	#1	((stroke[MeSH Terms]) AND (atrial fibrillation[MeSH Terms]))
	#2	((ischemic attack, transient[MeSH Terms]) AND (atrial fibrillation[MeSH Terms]))
	#3	((("cerebrovascular accident"[TIAB] OR stroke[TIAB] OR "ischemic attack"[TIAB]) AND "atrial fibrillation"[TIAB]))
Intervenção	#4	((Implantable*[TIAB] OR Insertable*[TIAB]) AND (cardiac*[TIAB] OR loop*[TIAB]) AND (recorder*[TIAB] OR monitor*[TIAB] OR device*[TIAB] OR electronic*[TIAB]))
Tipo de estudo	#5	("Systematic Review"[PT] OR "systematic review"[TIAB] OR "Meta-Analysis as Topic"[MH] OR "Meta-Analysis"[PT] OR overview[TI] OR "meta-analysis"[TIAB] OR "meta analyses"[TIAB] OR metanaly*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "meta analyzes"[TIAB])
Overview		(#1 OR #2 OR #3) AND #4 AND #5
Atualização		(#1 OR #2 OR #3) AND #4 AND ("2014"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])

1.3. Seleção dos estudos e extração de dados

Após encontrar a literatura base para este parecer, dois pesquisadores independentes realizaram: (1) leitura de resumos e título; (2) leitura na íntegra dos artigos considerados elegíveis; (3) inclusão deles após consenso ou decisão de um terceiro revisor.

A criteriosa seleção de estudos levou à inclusão de 20 estudos (22 publicações) para serem metanalisados, onde 8 estudos foram provenientes das revisões sistemáticas conduzidas por Afzal et al. ¹, Burkowitz et al. ² e Sposato et al. ³ e 12 adicionais fazem parte da presente atualização da evidência para submissão ao Rol da ANS (ver Figuras a seguir).

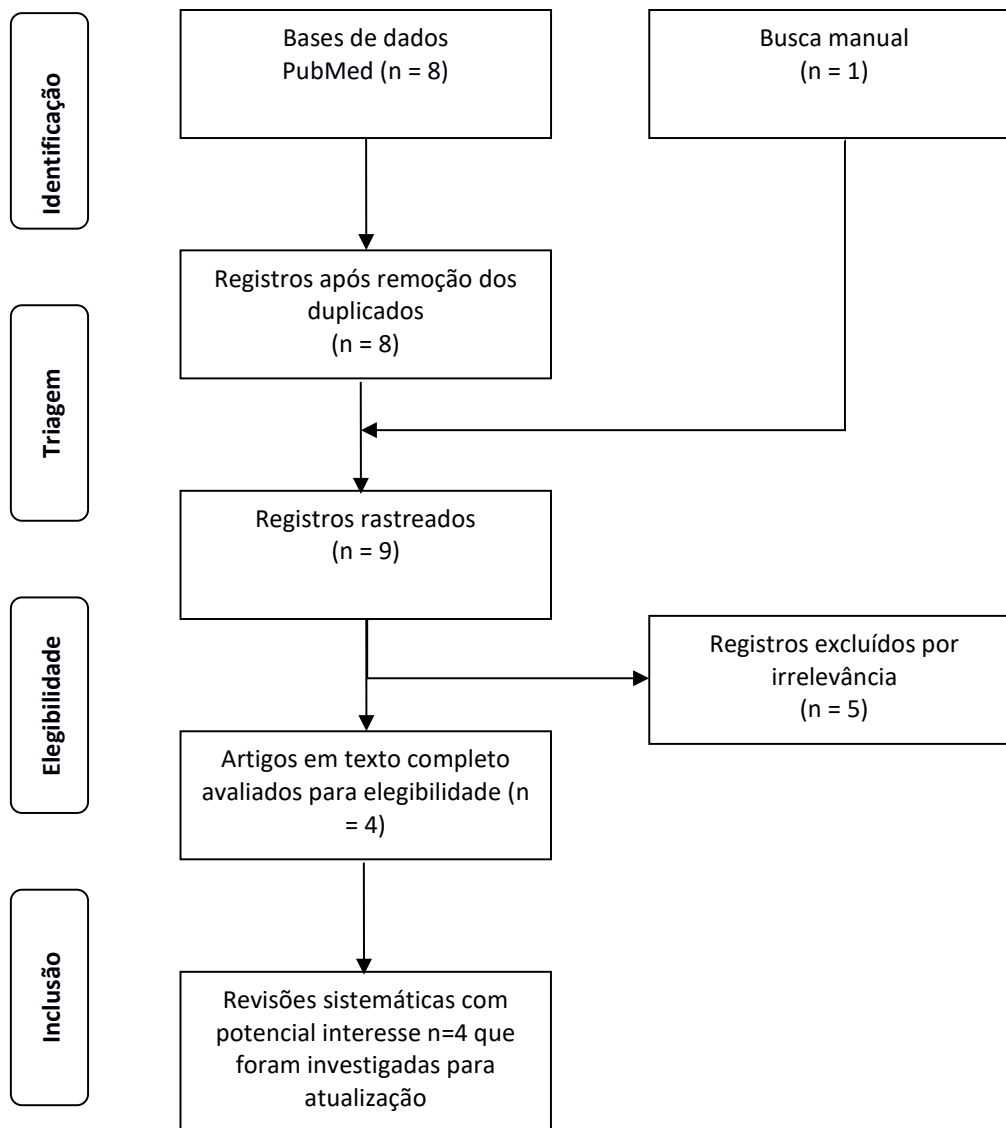


Figura 1. Processo de seleção de revisões sistemáticas para atualização (overview).

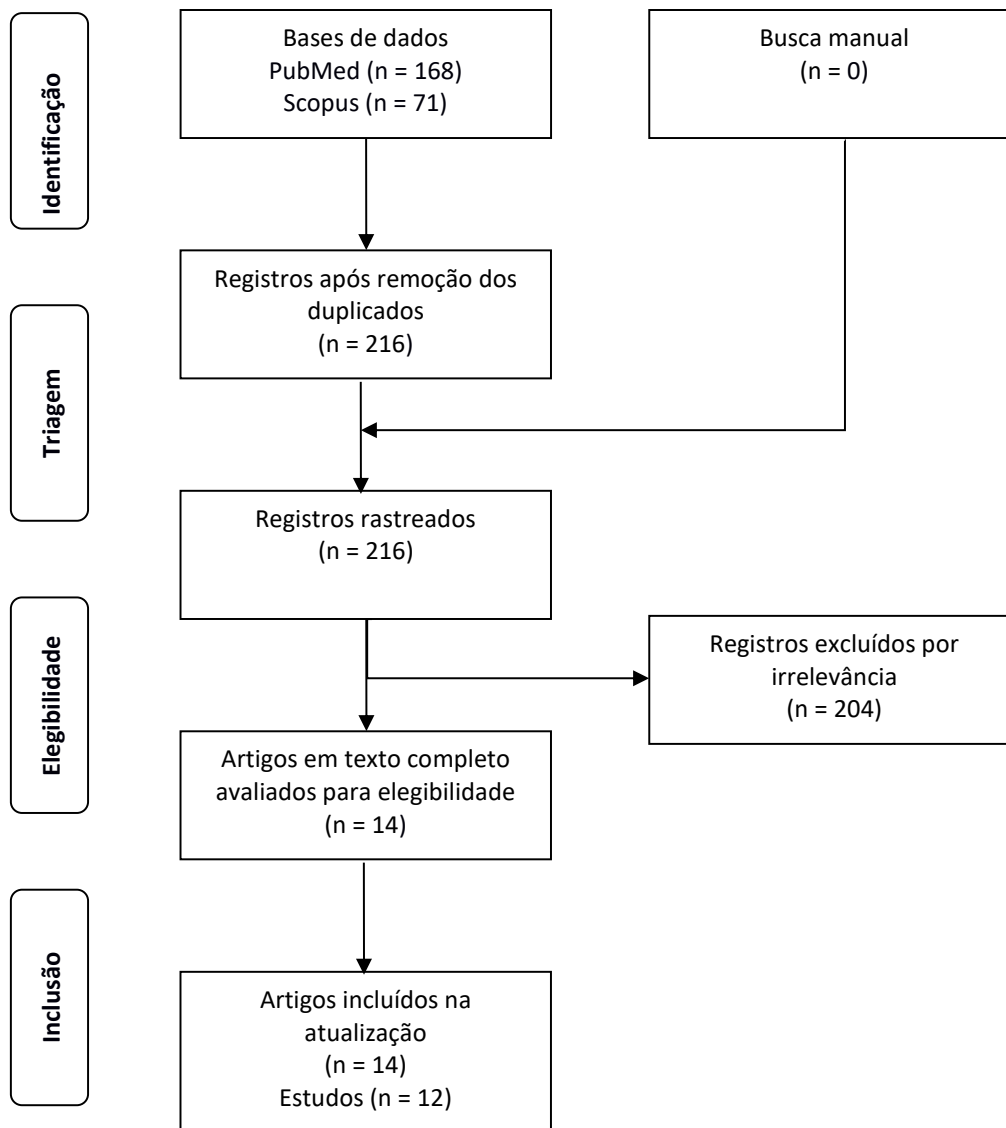


Figura 2. Processo de seleção de estudos primários (atualização).

Tabela 2. Caracterização das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	População	Alternativas	Estudos incluídos	Data da busca
Afzal 2015 ¹	Adultos pós-AVC criptogênico	ILR vs dispositivos vestíveis	ECR (3) e observacionais (13)	Dez 2014
Burkowitz 2016 ²	Adultos pós síncope e AVC inexplicável	ILR	ECR (1) e observacionais (5) para AVC inexplicável	Jul 2014
CADTH 2014	Adultos pós AVC ou AIT	Loop interno e externo vs cuidado usual ambulatorial	ECR e observacionais (4)	Fev 2014
Sposato 2015 ³	Adultos pós AVC e AIT	ECG de emergência, serial e contínuo, telemetria contínua, Holter hospitalar e ambulatorial, telemetria móvel, loop externo e ILR	ECR e observacionais (50)	Jun 2014

AVC: acidente vascular cerebral, AIT: ataque isquêmico transitório, ILR: implantable loop recorder, ECG: eletrocardiograma, ECR: ensaio clínico randomizado.

Tabela 3. Caracterização dos estudos primários incluídos.

Estudo	FUP (meses)	Tipo de estudo	Alternativas (n)	Idade
Asaithambi 2018 ⁴	18	Coorte prospectiva	ILR (234)	72 (61 - 78)
Carrasco 2017 ⁵	8	Coorte retrospectiva	ILR (100)	65,8 (28 - 93)
Christensen 2014 ⁶	22	Coorte prospectiva	ILR (85)	66,9 (FA+) / 54,0 (FA-)
Cotter 2013 ⁷	7	Coorte prospectiva	ILR (51)	51,5 (13,9)
CRYSTAL AF Brachmann 2016 ⁸	36	ECR	Controle (220)	61,4 (11,3)
CRYSTAL AF Sanna 2014 ⁹	12		ILR (221)	61,6 (11,4)
Dion 2010 ¹⁰	15	Coorte prospectiva	ILR (24)	49 (13,6)
Etgen 2013 ¹¹	12	Coorte prospectiva	ILR (22)	65,8 (FA+) / 60,0 (FA-)
Israel 2017 ¹²	13	Coorte prospectiva	ILR (123)	65 (9)
Makimoto 2017 ¹³	13	Coorte retrospectiva	ILR (146)	62 (12)
Mercé 2013 ¹⁴	29	Coorte prospectiva	ILR (14)	65,4 (10,9)
Muller 2017 ¹⁵	11	Coorte prospectiva	ILR (90)	57,7 (12,3)
Pedersen 2019 ¹⁶	26	Coorte prospectiva	ILR (26)	65,8 (54,3 – 71,8)
Poli 2015 ¹⁷	12	Coorte prospectiva	ILR (75)	66,4 (12,5)
Reinke 2017 ¹⁸	20	Coorte prospectiva	ILR (105)	64,4 (12,6)
Ritter 2013 ¹⁹	12	Coorte prospectiva	ILR (60)	63
Rojo-Martínez 2013 ²⁰	9	Coorte prospectiva	ILR (101)	67 (13)
Seow 2018 ²¹	12	Coorte prospectiva	ILR (71)	61,9 (13,5)
TRACK AF Bettin 2019 ²²	25	Coorte prospectiva	ILR (173)	61,4 (12,8)
Víctor 2018 ²³	17	Coorte prospectiva	ILR (65)	65,4 (13,8)
Ziegler 2015 ²⁴	6	Coorte prospectiva	ILR (1247)	65,3 (13,0)
Ziegler 2017 ²⁵	19			

1.4. Método de análise dos dados

Deteção de fibrilação atrial foi sumarizada por meio de proporção, intervalo de confiança de 95% e intervalo de predição. Para a metanálise foram utilizados modelos de efeitos fixos e randômicos, no entanto, resultados não apresentaram divergências.

A metanálise foi realizada em software livre R-Project (Unidade de Bioestatística MRC, Cambridge, Reino Unido).

Uma análise do viés de publicação foi realizada, sendo possível a identificação do viés de publicação por análise estatística e inspeção visual do gráfico.

Tendo em vista que apenas um estudo comparativo foi identificado (CRYSTAL AF), a proporção identificada nos estudos de braço único foi comparada a controle histórico com base em revisão sistemática publicada por Sposato et al.

1.5. Qualidade dos estudos

Para avaliação dos estudos, dois revisores independentes analisaram a qualidade dos estudos por meio de ferramentas consolidadas da literatura para se determinar a qualidade de estudos: *Risk of bias in systematic reviews* (ROBIS) ²⁶ e Risk of bias da Cochrane Collaboration (ensaio clínico randomizado) ²⁷. Os estudos primários não comparativos incluídos não tiveram análise da qualidade metodológica, tendo em vista que a falta de um grupo paralelo já os caracteriza como alto risco de viés para todos os domínios avaliados pelas ferramentas propostas para estudos observacionais.

As revisões sistemáticas apresentaram baixo risco de viés a algumas preocupações, tendo em vista a restrição para estudos publicados em inglês.

O ensaio clínico apresentou algumas preocupações quanto ao risco de viés, tendo em vista que apesar de randomizado, não descreveu sigilo de alocação.

Tabela 3. Qualidade das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Critérios de elegibilidade	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e resultados	Risco de viés na revisão
Afzal 2015 ¹	😊	😞	😊	😊	😞
Burkowitz 2016 ²	😊	😞	😊	😊	😞
CADTH 2014	😊	😞	😊	😊	😞
Sposato 2015 ³	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; 😟 = algumas preocupações

Tabela 4. Qualidade do ensaio clínico randomizado.

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
CRYSTAL AF	😞	😊	😊	😊	😊	😞

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; 😟 = algumas preocupações

1.6. Resultados

Foi identificado um estudo comparativo (CRYSTAL AF), publicado em 2014 com tempo de follow-up de 6 e 12 meses e 2016 com tempo de follow-up de 36 meses, que comparou loopers implantáveis com visitas agendadas e não agendadas com monitoramento de ECG e Holter realizados a critério do investigador. O estudo identificou em 3 anos de acompanhamento 30% de FA para loopers contra 3% para ECG (HR 8,8 - IC 95% 3,5; 22,2); mesmo considerando tempo de follow-up menores a discrepância permanece. Contudo, a comparação de uma técnica altamente acessível como ECG com o loopers implantáveis não é pragmática, já que se preconiza a complementação de avaliação com loopers àqueles pacientes que permanecem com diagnóstico negativo para fibrilação atrial pós-AVC. Assim, a maior parte da evidência disponível é não comparativa. Dessa forma, os autores do presente dossiê conduziram atualização de revisão sistemática e metanálise de proporção para detecção de fibrilação atrial.

A metanálise de proporção para detecção de fibrilação atrial por loopers implantáveis em pacientes com AVC inexplicável indica uma prevalência de 23%. Revisão sistemática conduzida por Sposato et al. identificou uma prevalência que variou de 4,1% a 16,2% para todas as modalidades de identificação, exceto loopers implantáveis que na revisão apresentou 16,9%. Mesmo considerando o intervalo de confiança de 20% a 26% da metanálise conduzida pelos autores do presente parecer, loopers implantáveis identificou mais frequência cardíaca do que qualquer outra modalidade de diagnóstico.

Análise de viés de publicação demonstra ausência deste tipo de viés tanto pela análise visual, quanto análise estatística ($p = 0,8078$).

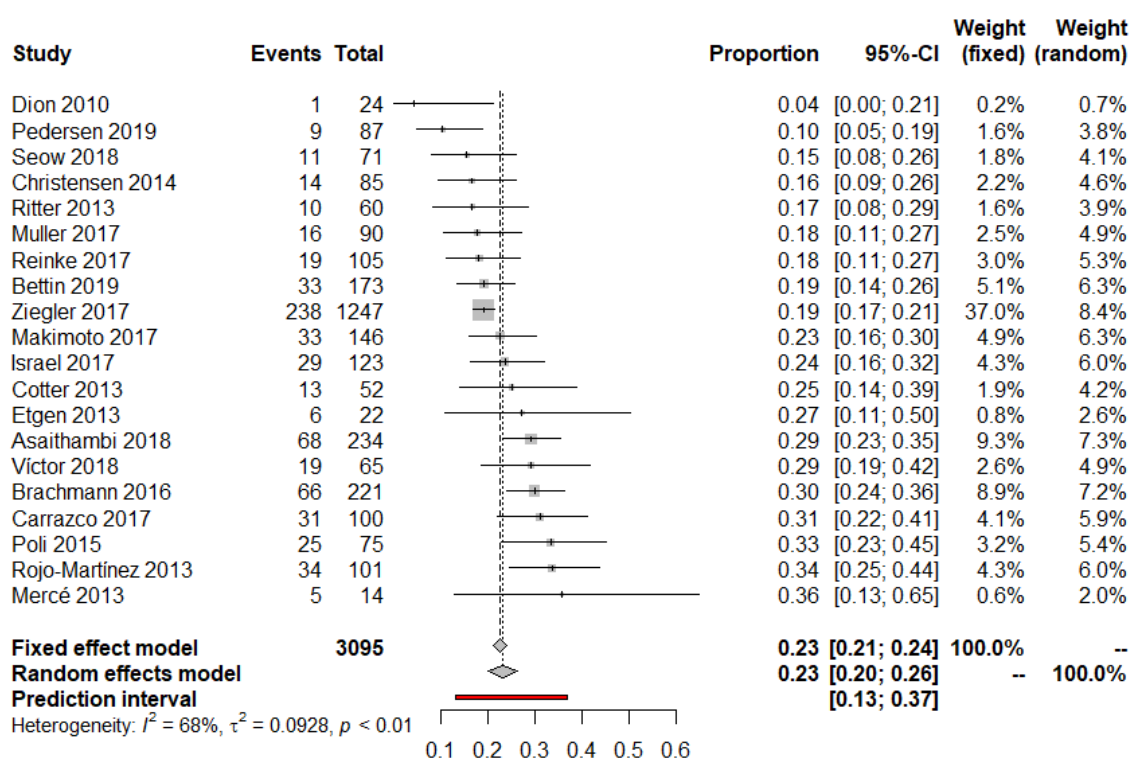
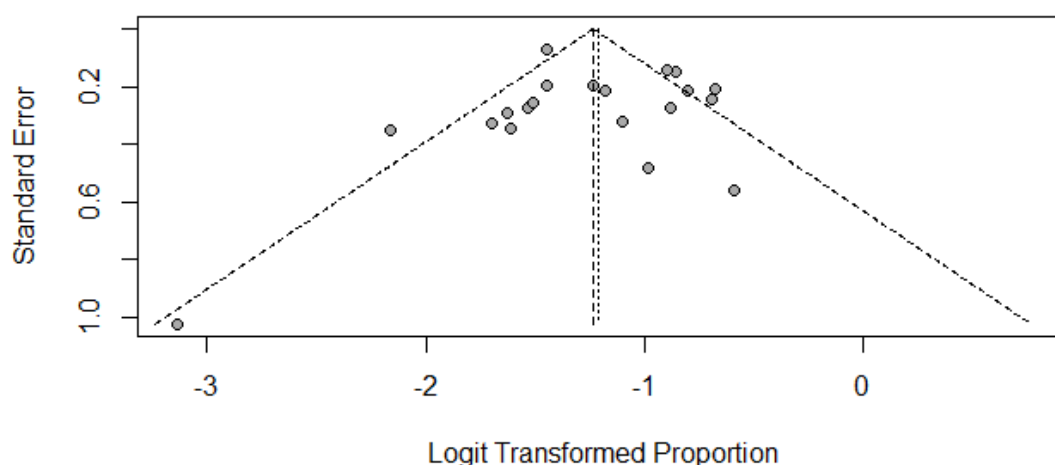


Figura 5. Forest plot para detecção de fibrilação atrial por loopers implantáveis.

Tabela 4. Detecção de fibrilação atrial por controles históricos identificados em metanálise conduzida por Sposato et al.

	N estudos (N participantes)	Prevalência (IC 95%)	Heterogeneidade
Emergência			
Eletrocardiografia na admissão	11 (2896)	7,7% (5,0% - 10,8%)	84,7%
Hospitalar			
Eletrocardiografia serial	9 (1811)	5,6% (3,6% - 7,9%)	74,8%
Eletrocardiografia contínua	5 (2783)	7,0% (3,9% - 10,8%)	93,1%
Telemetria contínua	6 (937)	4,1% (0,9% - 9,2%)	92,2%
Holter	16 (4618)	4,5% (2,7% - 6,7%)	89,4%
Ambulatorial			
Holter	13 (2225)	10,7% (5,6% - 17,2%)	91,9%
Telemetria móvel	5 (417)	15,3% (5,3% - 29,3%)	71,4%
Loop externo	7 (829)	16,2% (9,3% - 24,6%)	78,6%
Loop implantável	7 (477)	16,9% (10,3% - 24,9%)	67,8%

IC: intervalo de confiança.

Figura 6. Análise de viés de publicação ($p = 0,8078$).

Outro desfecho relevante, porém que não pôde ser metanalisado devido ao reporte heterogêneo nos estudos primários, diz respeito ao tempo para detecção de fibrilação atrial. Observa-se na tabela a seguir média e medianas compreendidas pelo intervalo de 30 a 321 dias.

Tabela 5. Sumário dos resultados dos estudos primários para tempo de detecção de fibrilação atrial pós-AVC.

	Média ou Mediana (Desvio padrão, Faixa ou Intervalo interquartil), dias
Asaithambi 2018	Detecção: 94,5 (16 - 239)
Bettin 2018	Detecção: 321 (342)
	Primeira FA: NR (6 – 1194)

Christensen 2014	Primeira FA: 109 (48)
Cotter 2013	Detecção: 48 (0 – 154)
CRYSTAL AF (2014 e 2016)	Detecção: 252 (NR)
Israel 2017	Primeira FA: 108 (102)
Mercé 2013	Detecção: 174 (NR)
Muller 2017	Detecção: 30 (16 – 62)
Rojo-Martínez 2013	Detecção: 102 (26 – 240)
Seow 2018	Detecção: 50 (NR)
Ziegler 2015	Detecção: 58 (11 – 101)
Ziegler 2017	Detecção: 112 (35 – 293)

Os estudos que monitoraram eventos adversos como um resultado de segurança, não reportaram eventos adversos. Informações dos fabricantes detalham aspectos de segurança, incluindo o fato de que os pacientes devem evitar fontes de diatermia (por exemplo, usados em terapia física e ocupacional para fornecer calor moderado); altas fontes de radiação, cauterização eletrocirúrgica, desfibrilação externa, litotripsia, ultrassom terapêutico e ablação por radiofrequência; e ainda, que imagens de ressonância magnética (MRI) devem ser realizadas apenas em ambiente especificados. Complicações potenciais relatadas incluem fenômenos de rejeição do dispositivo (incluindo reação tecidual local), migração do dispositivo, infecção e erosão através da pele ²⁸.

1.7. Análise crítica dos achados

A combinação ideal de métodos diagnósticos pode melhorar desfechos clínicos de paciente pós-AVC com causa não identificada. Pacientes com fibrilação atrial não diagnosticada, e por consequência sem conduta adequada (anticoagulantes orais), podem ter recorrência de AVC.

Estima-se que a prevalência de AVC com fibrilação atrial seja da ordem de 40% ²⁹. De acordo com revisão sistemática conduzida por Sposato et al., cerca de um terço dos pacientes são diagnosticados com AVC e FA no eletrocardiograma (ECG) realizado na admissão de emergência. ECG combinado com métodos de monitoramento intra-hospitalar cerca de metade de todos os casos de fibrilação atrial pós-AVC podem ser identificados. Dessa forma, o monitoramento ambulatorial continua sendo necessário como sugerido por presentes diretrizes ³⁰.

Importante destacar que a detecção de 16,9% identificada por Sposato et al., e de 23% identificado na metanálise conduzida pelos autores do presente parecer, apesar de elevada comparada às outras técnicas, não é comparável, já que o loop implantável tem por objetivo complementar o diagnóstico. Os estudos incluídos, sendo observacionais na grande maioria, são pragmáticos, de forma que pacientes diagnosticados nas fases iniciais da jornada assistencial não permanecem nas fases subsequentes. Assim, as populações não são comparáveis, sendo a população elegível para loop implantável altamente selecionada (AVC criptogênico). Portanto, ainda que a proporção de pacientes diagnosticados com fibrilação atrial possa ser subestimada, ela é representativa para a população que permaneceu com diagnóstico aberto após outras técnicas diagnósticas utilizadas.

O presente parecer identifica benefício da oferta de loop implantável pela saúde suplementar de forma a permitir ao médico a escolha da melhor sequência de método diagnóstico em detrimento da utilização de uma tecnologia única.

1.8. Avaliação da qualidade da evidência

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (15), qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

A avaliação da qualidade geral da evidência revela que os resultados obtidos para desfechos de efetividade foi muito baixa quando considerados estudos não comparativos e alta quando considerado ensaio clínico.

No caso dos estudos não comparativos, a evidência é automaticamente considerada muito baixa, tendo em vista o alto risco de viés metodológico pela falta de um grupo paralelo. No entanto, é importante destacar que a falta de estudos comparativos para esse tema se deve ao fato de a tecnologia em questão não ter o objetivo de substituir tecnologia já existente, mas de ser complementar, ou seja, indicada aos pacientes com avaliação negativa para fibrilação atrial. Diante de uma evidência pragmática, o cenário ainda se mostra favorável para confiar na evidência oriunda, já que não foi identificado viés de publicação, ou seja, potencial de estudos com resultados discrepantes e desfavoráveis para a tecnologia tenham sido omitidos; não foi identificada heterogeneidade muito elevada, ainda que em estudos observacionais não seja esperada homogeneidade, tendo em vista as diversas discrepâncias de população, tecnologias, formas de mensurar desfecho e forma de conduzir o estudo.

No caso do ensaio clínico randomizado, ele não pode ser rebaixado por heterogeneidade ou viés de publicação por se tratar de evidência única. Além disso, por ter qualidade adequada, precisão e evidência direta para a pergunta do presente parecer, foi considerada alta a confiança para a pergunta em questão.

Tabela 6. Avaliação da qualidade da evidência para desfecho detecção de fibrilação atrial.

Tipo de evidência	Resultado (IC 95%)	Confiança na evidência	Justificativa para rebaixamento da confiança
ECR	Proporção: 30,0% vs 3,0% HR: 8,8 (3,5; 22,2)	Alta	Não aplicável rebaixamento
Metanálise de estudos não comparativos	Proporção: 23%	Muito baixa	Alto risco de viés metodológico

ECR: ensaio clínico randomizado; FA, fibrilação atrial; IC, intervalo de confiança.

1.9. Looper implantável para detecção de fibrilação atrial em outras agências de ATS

Foram identificados 5 documentos referente a avaliações de agências de ATS no mundo, que geraram duas recomendações, ambas favoráveis ao uso.

Tabela 7. Pesquisa por recomendações de agências de ATS.

Agência de ATS	Documentos encontrados	Documentos selecionados
CADTH	15	4
CONITEC	0	0
IQWIG	14	0
NICE	11	1
PBAC	0	0
SBU	0	0
SIGN	0	0
SMC	0	0

Tabela 8. Recomendações de agências de ATS identificadas.

Agência de ATS	Conclusões
CADTH	<p>O looper implantável mostra taxas superiores de detecção de FA que ECG convencional. Uma única análise econômica descobriu que o monitoramento é custo-efetivo devido à detecção de FA e uso subsequente de terapia anticoagulante</p> <p>Monitorizar os pacientes após a alta se já tiverem submetidos a monitorização cardíaca contínua no hospital, provavelmente não será rentável (custo-efetivo), porque o custo do teste de monitorização aumentará, e o número de pacientes adicionais diagnosticados com FA será pequeno.</p>
NICE	<p>Os estudos observacionais ensaios clínicos mostram que looper implantável podem detectar FA a uma taxa significativamente maior que ECG convencional.</p> <p>O aumento na taxa de detecção de FA, leva a um tratamento mais efetivo da doença, redução no risco de AVC, o que impacta economicamente (reduz de custos de oportunidade) decorrentes da morbidade.</p>

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AFZAL MR, GUNDA S, WAHEED S, SEHAR N, MAYBROOK RJ, DAWN B, et al. Role of Outpatient Cardiac Rhythm Monitoring in Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* [Internet]. 2015 Oct;38(10):1236–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pace.12688>
2. Burkowitz J, Merzenich C, Grassme K, Brüggengjürgen B. Insertable cardiac monitors in the diagnosis of syncope and the detection of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2016 Aug 10;23(12):1261–72. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2047487316632628>
3. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 Apr;14(4):377–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147444221570027X>
4. Asaithambi G, Monita JE, Annamalai MR, Ho BM, Marino EH, Hanson SK. Prevalence of atrial fibrillation with insertable cardiac monitors in cryptogenic stroke: A single-center experience. *J Electrocardiol* [Internet]. 2018 Nov;51(6):973–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022073618302668>
5. Carrasco C, Golyan D, Kahen M, Black K, Libman RB, Katz JM. Prevalence and Risk Factors for Paroxysmal Atrial Fibrillation and Flutter Detection after Cryptogenic Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2018 Jan;27(1):203–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052305717304329>
6. Christensen LM, Krieger DW, Højberg S, Pedersen OD, Karlsen FM, Jacobsen MD, et al. Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the SURPRISE study. *Eur J Neurol* [Internet]. 2014 Jun;21(6):884–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.12400>
7. Cotter PE, Martin PJ, Ring L, Warburton EA, Belham M, Pugh PJ. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology* [Internet]. 2013 Apr 23;80(17):1546–50. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e31828f1828>
8. Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Di Lazzaro V, Diener H-C, Bernstein RA, et al. Uncovering Atrial Fibrillation Beyond Short-Term Monitoring in Cryptogenic Stroke Patients. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2016 Jan;9(1). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.115.003333>
9. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jun 26;370(26):2478–86. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1313600>
10. Dion F, Saudeau D, Bonnaud I, Friocourt P, Bonneau A, Poret P, et al. Unexpected low prevalence of atrial fibrillation in cryptogenic ischemic stroke: a prospective study. *J Interv Card Electrophysiol* [Internet]. 2010 Aug 8;28(2):101–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10840-010-9485-5>
11. Etgen T, Hochreiter M, Mundel M, Freudenberger T. Insertable Cardiac Event Recorder in Detection of Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2013 Jul;44(7):2007–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.113.001340>
12. Israel C, Kitsiou A, Kalyani M, Deelawar S, Ejangué LE, Rogalewski A, et al. Detection of atrial fibrillation in patients with embolic stroke of undetermined source by prolonged monitoring

- with implantable loop recorders. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017 Nov 28;117(10):1962–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH17-02-0072>
13. Makimoto H, Kurt M, Gliem M, Lee J, Schmidt J, Müller P, et al. High Incidence of Atrial Fibrillation After Embolic Stroke of Undetermined Source in Posterior Cerebral Artery Territory. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 Dec 2;6(12). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007448>
 14. Mercé J, Garcia M, Ustrell X, Pellisé A, de Castro R, Bardají A. Implantable Loop Recorder: A New Tool in the Diagnosis of Cryptogenic Stroke. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2013 Aug;66(8):665–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585713000728>
 15. Müller P, Ivanov V, Kara K, Klein-Wiele O, Forkmann M, Piorkowski C, et al. Total atrial conduction time to predict occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2017 Feb 19;106(2):113–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00392-016-1029-2>
 16. Bruun Pedersen K, Madsen C, Sandgaard NCF, Hey TM, Diederichsen ACP, Bak S, et al. Left atrial volume index and left ventricular global longitudinal strain predict new-onset atrial fibrillation in patients with transient ischemic attack. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2019 Mar 28; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10554-019-01586-w>
 17. Poli S, Diedler J, Härtig F, Götz N, Bauer A, Sachse T, et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke - a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol* [Internet]. 2016 Feb;23(2):375–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.12843>
 18. Reinke F, Bettin M, Ross LS, Kochhäuser S, Kleffner I, Ritter M, et al. Refinement of detecting atrial fibrillation in stroke patients: results from the TRACK-AF Study. *Eur J Neurol* [Internet]. 2018 Apr;25(4):631–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.13538>
 19. Ritter MA, Kochhäuser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Decherer DG, et al. Occult Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2013 May;44(5):1449–52. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.111.676189>
 20. Rojo Martínez E, Sandín Fuentes M, Calleja Sanz AI, Cortijo García E, García Bermejo P, Ruiz Piñero M, et al. Alto rendimiento del holter implantable en la detección de fibrilación auricular paroxística oculta en pacientes con ictus criptogénico y sospecha de mecanismo embólico. *Rev Neurol* [Internet]. 2013;57(06):251. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2013187>
 21. Seow S-C, How A-K, Chan S-P, Teoh H-L, Lim T-W, Singh D, et al. High Incidence of Occult Atrial Fibrillation in Asian Patients with Cryptogenic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2018 Aug;27(8):2182–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052305718301721>
 22. Bettin M, Decherer D, Kochhäuser S, Bode N, Eckardt L, Frommeyer G, et al. Extended ECG monitoring with an implantable loop recorder in patients with cryptogenic stroke: time schedule, reasons for explantation and incidental findings (results from the TRACK-AF trial). *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2019 Mar 22;108(3):309–14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00392-018-1358-4>
 23. Víctor CU, Carolina PE, Jorge TR, Joaquín C-R, Manuel SG, Marta CM. Incidence and Predictive Factors of Hidden Atrial Fibrillation Detected by Implantable Loop Recorder after an Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Atr Fibrillation*. 2018;11(3):1–7.
 24. Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW, Nichols AJ, Sarkar S, Koehler JL, et al. Real-World Experience with Insertable Cardiac Monitors to Find Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2015;40(3–4):175–81. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/439063>

25. Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW, Nichols AJ, Richards M, Koehler JL, et al. Long-term detection of atrial fibrillation with insertable cardiac monitors in a real-world cryptogenic stroke population. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017 Oct;244:175–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527317325068>
26. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2016 Jan;69:225–34. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089543561500308X>
27. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
28. Medtronic. Reveal insertable cardiac monitors. [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 30]. Available from: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm.html>
29. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High Prevalence of Atrial Fibrillation Among Patients With Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2014 Sep;45(9):2599–605. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.114.006070>
30. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ (Buddy), Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2013 Mar;44(3):870–947. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0b013e318284056a>